

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A) 昭61-189243

⑫ Int. Cl.⁴
 C 07 C 43/164
 A 61 K 31/075
 31/10

識別記号
 AEJ

庁内整理番号
 7419-4H
 7330-4C ※審査請求 未請求 発明の数 6 (全 23 頁)

⑬ 公開 昭和61年(1986)8月22日

⑭ 発明の名称 アルケン、アルキンおよびシクロアルキレン誘導体、その製法およびこれを含有するアンドロゲン依存性症候群の治療用医薬組成物

⑮ 特願 昭61-32069

⑯ 出願 昭61(1986)2月18日

優先権主張 ⑰ 1985年2月18日 ⑯ イギリス(GB) ⑯ 8504093

⑰ 発明者 レスリー・リチャード・ヒューズ イギリス国チェシャー・マクレスフィールド・アルスウオーター・ロード 58

⑰ 発明者 ハワード・タッカー イギリス国チェシャー・マクレスフィールド・レイナウ・ミラーズ・メドウ 35

⑰ 出願人 インペリアル・ケミカル・インダストリー・ミルバンク・ズ・ビーエルシー イギリス国ロンドン市エス・ダブリュー1・ミルバンク・ズ・ビーエルシー

⑰ 代理人弁理士 矢野 敏雄
 最終頁に続く

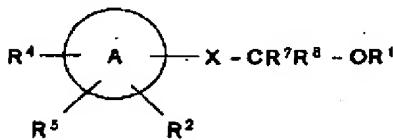
明細書

1. 発明の名称

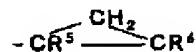
アルケン、アルキンおよびシクロアルキレン誘導体、その製法およびこれを含有するアンドロゲン依存性症候群の治療用医薬組成物

2. 特許請求の範囲

1. 式:



[式中 X は式 $-CR^3=CR^6-$ を有し、
 $-C=C-$ または



環 A がフェニル、ナフチルまたは複素環式基であり；

R1 が水素、各々 6 までの炭素原子を有するアルキルまたはアルカノイルまたは 10 までの炭素原子を有するアロイルであり；

R2, R3 および R4 は同じかまたは異なつていてよく、各々 6 までの炭素原子を有するハロゲノ、ニトロ、シアノおよびトリフルオロメチル、およびアルキルテオ、アルキルスルファニルおよびアルキルスルホニルから選択された電子求引性置換基であるか、環 A がフェニルまたはナフチルである場合、R2, R3 および R4 の少なくとも 1 つが電子求引性置換基であるという条件で、水素または各々 6 までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシまたはジアルキルアミノであり；

R5 および R6 は同じかまたは異なつていてよく、各々水素、6 までの炭素原子を有するハロゲノまたはアルキルであり；

R7 は 6 までの炭素原子を有するアルキルまたはハロゲノアルキルであり；

R8 は式 $-Y-Q-R^9$ を有し、

その環 Y は各々 6 までの炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキレンまたはアルケニレンであり；

Qは-O-、-S-、-SO-または-SO₂-であります；

R⁹はハロゲノ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシイミノ、ジアミノ、ウレイドおよびカルバモイル；

各々10までの炭素原子を有するアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルオオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルカルバモイル、アルコキシイミノ、アルカノイル、ハロゲノアルカノイル、アルカノイルアミノおよびアルキルスルホンアミド；

各々12までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ、ジアルキルアミノおよびジアルキルカルバモイル；

各々10までの炭素原子を有するアリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールオキシイミノおよびアロイル；

ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリチオ、ヘテロサイクリスルフィニル、ヘテロサイ

(3)

直鎖アルキルであり、これはクロロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メトキシ、エトキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、アセチル、アセトアミド、ウレイド、ジメチルアミノ、ジメチルカルバモイル、フェニル、フルオロフェニル、メチルチオフェニル、メチルスルホニルフェニル、ナフチル、メトキシフェノキシ、フェニルチオ、メチルチオフェニルチオ、メチルスルホニルフェニルチオ、ベンゾイル、チノイル、フリル、ビリジル、ビラジニル、メチルチアゾーリルおよび1,4-ベンジジオキサンから選択された置換基1種または2種を有するか；またはこのような置換基1種およびまた3つのフッ素置換基を末端炭素原子に有するか；またはエチレンジオキシまたはトリメチレン-1,3-ジオキシ置換基を有するか；または末端炭素原子に3つのフッ素置換基を有する、特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3. 署Aが3,4-ジクロロフェニル、3-ク

クリルスルホニル、ヘテロサイクリルオキシイミノおよびヘテロサイクリカルボニル；および双方の酸素原子がR⁹の同じ炭素原子に結合されている、2~4の炭素原子のアルキレンジオキシ

から選択された置換基1種または数種を有する、6までの炭素原子を有するアルキルである]の化合物。

2. Xがトランス-配置で-CR⁵=CR⁶-であり、
-環Aがフェニルであり、同じかまたは異なる、
R²、R³およびR⁴の1つまたは2つがフルオロ、クロロ、シアノ、トリフルオロメチルまたはニトロであり、その他のR²、R³およびR⁴が水素であり、R¹、R⁵およびR⁶が全て水素であり、

R⁷がトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘptaフルオロプロピル、クロロメチルまたはジクロロメチル；

Qが-S-、-SO-または-SO₂であり、

Yが-CH₂-およびR⁹が4までの炭素原子の

(4)

ロロ-4-シアノフェニル、4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニルまたは4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルおよびR⁹がトリフルオロメチルである、特許請求の範囲第2項記載の化合物。

4. 化合物1-(3-メトキシプロピルチオ)-、1-(3-ヒドロキシプロピルチオ)-、1-(2-ヒドロキシプロピルチオ)-、1-[3,3-(トリメチレン-1,3-ジオキシ)-プロピルチオ]-、1-(2-フリルメチルチオ)-、1-(3-オキソプロピルチオ)-または1-(3,3-エチレンジオキシプロピルチオ)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロ-メチルフェニル)-2-トリフルオロメチルブト-トランス-3-エン-2-オールである、特許請求の範囲第1項記載の化合物。

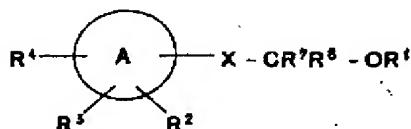
5. 化合物1-(3-ヒドロキシプロピルチオ)-、1-(2,3-ジヒドロキシプロピルチオ)-、1-(2,3-ジメトキシプロピ

(5)

(6)

ルチオ) -、1-ベンジルチオ) -、1-(3-フエニルプロピルチオ) -、1-m-フルオロベンジルチオ) -、1-(3-p-フルオロベンジルチオ) -、1-(3-p-メトキシフェニルプロピルチオ) -、1-(2-カルバモイルエチルチオ) -、1-(2-N,N-ジメチルカルバモイルエチルチオ) -、1-(ピリド-3-イルメチルチオ) -、1-(2-メチルチアゾール-4-イルメチルチオ) -、1-(3-フエノキシプロピルチオ) -、1-(4-オキソ-4-フエニルアチルチオ) -、1-[2-オキソ-4-(テエン-2-イル)アチルチオ] -、1-(3-ヒドロキシ-3-フエニルプロピルチオ) -、1-(3-p-フルオロフェニル-3-ヒドロキシプロピルチオ) -、1-(3-ヒドロキシ-3-p-メチルスルホニルフェニルプロピルチオ) -または1-(3-ヒドロキシ-3-p-メトキシフェ

(7)



[式中Xは式-CR⁵-CR⁶-を有し、
環Aがフェニル、ナフチルまたは複素環式基
であり；

R¹がヒドロキシであり；

R²、R⁵およびR⁶は同じかまたは異なるつていてよく、各々6までの炭素原子を有するハロゲノ、ニトロ、シアノおよびトリフルオロメチル、およびアルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルから選択された電子求引性置換基であるか、環Aがフェニルまたはナフチルである場合、R²、R⁵およびR⁶の少なくとも1つが電子求引性置換基であるという条件で、水素または各々6までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシまたはジアルキルアミノであり；

R³およびR⁴は同じかまたは異なるつていてよ

(8)

ニルプロピルチオ) -4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルブト-トランス-3-エン-2-オールである、特許請求の範囲第1項記載の化合物。

6. 化合物1-(2-カルバモイルエチルチオ) -、1-(p-メチルスルホニルベンジルチオ) -または1-(3-メトキシプロピルチオ) -4-(3-クロロ-4-シアノフェニル) -2-トリフルオロメチルブト-トランス-3-エン-2-オールである、特許請求の範囲第1項記載の化合物。

7. 1-(3-メチルスルホニルプロピルスルホニル) -4-(3,4-ジクロロフェニル) -2-トリフルオロメチルブト-トランス-3-エン-2-オールである、特許請求の範囲第1項記載の化合物。

B. 式：

(8)

く、各々水素、6までの炭素原子を有するハロゲノまたはアルキルであり；

R⁷は6までの炭素原子を有するアルキルまたはハロゲノアルキルであり；

R⁸は式-Y-Q-R⁹を有し、

その族Yは各々6までの炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキレンまたはアルケニレンであり；

Qは-O-、-S-、-SO-または-SO₂-であり；

R⁹はハロゲノ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシイミノ、ダニアジノ、ウレアドおよびカルバモイル；

各々6までの炭素原子を有するアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルカルバモイル、アルコキシイミノ、アルカノイル、ハロゲノアルカノイル、アルカノイルアミノおよびアルキルスルホニアミド；

各々12までの炭素原子を有するアルコキシ

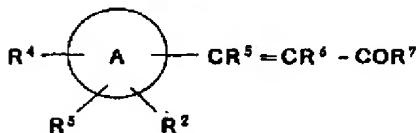
アルコキシ、ジアルキルアミノおよびジアルキルカルバモイル；

各々 10 までの炭素原子を有するアリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールオキシイミノおよびアロイル；

ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロサイクリルスルフィニル、ヘテロサイクリルスルホニル、ヘテロサイクリルオキシイミノおよびヘテロサイクリカルボニル；

および双方の炭素原子が R^9 の同じ炭素原子に結合されている、2~4 の炭素原子のアルキレンジオキシ

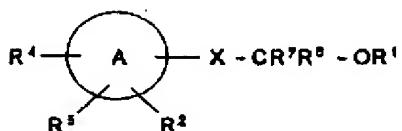
から選択された置換基 1 種または数種を有する、8 までの炭素原子を有するアルキルである] の化合物の製法において、式：



01

各、 R^2 、 R^3 、 R^4 の 1 種または数種および R^9 中の置換基 1 つがアルキルチオ、アリールチオまたはヘテロサイクリルチオであるか、Q が $-S-$ である、相当する化合物の酸化により製造することを特徴とする、アルケンの製法。

9. 式：



[式中 X は式 $-CR^5 = CR^6 -$ を有し、環 A がフェニル、ナフチルまたは複素環式基であり；

R^1 がヒドロキシであり；

R^2 、 R^3 および R^4 は同じかまたは異なる場合でよく、各々 8 までの炭素原子を有するハロゲノ、ニトロ、シアノおよびトリフルオロメチル、およびアルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルから選択された電子求引性置換基であるか、環 A がフェ

[式中 A、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^9 は前記のものを表わす] の化合物を式 $R^8 - M$ 、式中 R^8 は前記のものを表わし、M は金属の基である、の有機金属化合物と反応させ、その後

(i) R^9 がアミノ置換基を有する化合物をアシル化して、 R^9 がアルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノまたはアルキルスルホンアミド置換基を有する、相当する化合物を生じ；

(ii) R^9 がアルカノイルにより置換されているアルキルである化合物を還元して、 R^9 がヒドロキシアルキルである相当する化合物にし；

(iii) R^2 、 R^3 、 R^4 の 1 種または数種および R^9 中の置換基がアルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルであるか、 R^9 中の置換基がアリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロサイクリルスルフィニルまたはヘテロサイクリルスルホニルであるかまたは Q が $-SO-$ または $-SO_2-$ である化合物を、各

02

ニルまたはナフチルである場合、 R^2 、 R^3 および R^4 の少なくとも 1 つが電子求引性置換基であるという条件で、水素または各々 8 までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシまたはジアルキルアミノであり；

R^5 および R^6 は同じかまたは異なる場合でよく、各々水素、8 までの炭素原子を有するハロゲノまたはアルキルであり；

R^7 は 8 までの炭素原子を有するアルキルまたはハロゲノアルキルであり；

R^8 は式 $-Y - Q - R^9$ を有し、

その際 Y は $-CH_2-$ であり；

Q は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ であり；

R^9 はハロゲノ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシイミノ、グアニジノ、ウレイドおよびカルバモイル；

各々 8 までの炭素原子を有するアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキル

03

04

カルバモイル、アルコキシイミノ、アルカノイル、ハロゲノアルカノイル、アルカノイルアミノおよびアルキルスルホンアミド；

各々 1 2までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ、ジアルキルアミノおよびジアルキルカルバモイル；

各々 1 0までの炭素原子を有するアリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールメルフィニル、アリールスルホニル、アリールオキシイミノおよびアロイル；

ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロサイクリルスルフィニル、ヘテロサイクリルスルホニル、ヘテロサイクリルオキシイミノおよびヘテロサイクリカルボニル；および双方の炭素原子が R^9 の同じ炭素原子に結合されている、2~4の炭素原子のアルキレンジオキシ

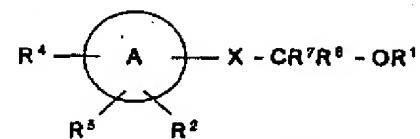
から選択された置換基 1 種または数種を有する、0までの炭素原子を有するアルキルである]の化合物の製造において、式：

05

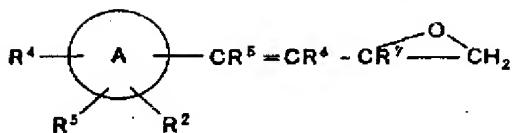
ロキシアルキルである相当する化合物にし；

(i) R^2 、 R^3 、 R^4 の 1 種または数種および R^9 中の置換基がアルキル-スルフィニルまたはアルキルスルホニルであるか、 R^9 中の置換基がアリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロサイクリルスルフィニルまたはヘテロサイクリルスルホニルであるかまたは Q が $-SO-$ または $-SO_2-$ である化合物を、各々、 R^2 、 R^3 、 R^4 の 1 種または数種および R^9 中の置換基 1 つがアルキルチオ、アリールチオまたはヘテロサイクリルチオであるか、 Q が $-S-$ である、相当する化合物の酸化により製造することを特徴とする、アルケンの製法。

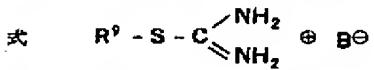
10. 式：



[式中 X は式 $-CR^5 - \overset{\text{CH}_2}{\text{C}} - CR^6$ を有し、
根 A がフェニル、ナフチルまたは複素環式基



[式中 A、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は前記のものを表わす]のエポキシドを、式 $R^9 - Q - H$ [式中 R^9 および Q は前記のものを表わす]の化合物とまたは Q が $-S-$ である場合、



[式中 $B\Theta$ は陰イオンである]の相当するイソチオウロニウム塩と反応させ、その後

(i) R^9 がアミノ置換基を有する化合物をアシル化して、 R^9 がアルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノまたはアルキルスルホンアミド置換基を有する、相当する化合物を生じ；

(ii) R^9 がアルカノイルにより置換されているアルキルである化合物を還元して、 R^9 がヒド

06

であり；

R^1 が水素、各々 0 までの炭素原子を有するアルキルまたはアルカノイルまたは 1 0までの炭素原子を有するアロイルであり；

R^2 、 R^3 および R^4 は同じかまたは異なつていてよく、各々 0 までの炭素原子を有するヘロゲノ、ニトロ、シアノおよびトリフルオロメチル、およびアルキルチオ、アルキルスルフイニルおよびアルキルスルホニルから選択された電子求引性置換基であるか、根 A がフェニルまたはナフチルである場合、 R^2 、 R^3 および R^4 の少なくとも 1 つが電子求引性置換基であるという条件で、水素または各々 0 までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシまたはジアルキルアミノであり；

R^5 および R^6 は同じかまたは異なつていてよく、各々 水素、0 までの炭素原子を有するハロゲノまたはアルキルであり；

R^7 は 0 までの炭素原子を有するアルキルまたはハロゲノアルキルであり；

07

08

R^9 は式 $-Y-Q-R^9$ を有し、

その頭 Y は各々 0 までの炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキレンまたはアルケニレンであり；

Q は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ であり；

R^9 はハロゲノ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシイミノ、クアニジノ、ウレイドおよびカルバモイル；

各々 0 までの炭素原子を有するアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルカルバモイル、アルコキシイミノ、アルカノイル、ハロゲノアルカノイル、アルカノイルアミノおよびアルキルスルホンアミド；

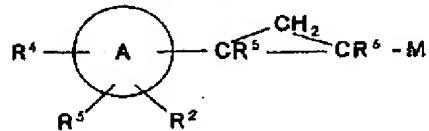
各々 1 2 までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ、ジアルキルアミノおよびジアルキルカルバモイル；

各々 1 0 までの炭素原子を有するアリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールス

ルフィニル、アリールスルホニル、アリールオキシイミノおよびアロイル；

ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロサイクリルスルフィニル、ヘテロサイクリルスルホニル、ヘテロサイクリルオキシイミノおよびヘテロサイクリカルボニル；および双方の炭素原子が R^9 の同じ炭素原子に結合されている、2 ～ 4 の炭素原子のアルキレンジオキシ

から選択された置換基 1 種または数種を有する、0 までの炭素原子を有するアルキルである] の化合物の製法において、式



(式中 A 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および M は前記のものを表わす) の化合物を式：



19

[式中 R^7 および R^8 は前記のものを表わす] の化合物と反応させ、その後

(I) R^9 がアミノ置換基を有する化合物をアシル化して、 R^9 がアルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノまたはアルキルスルホンアミド置換基を有する、相当する化合物を生じ；

(II) R^9 がアルカノイルにより置換されているアルキルである化合物を還元して、 R^9 がヒドロキシアルキルである相当する化合物にし；

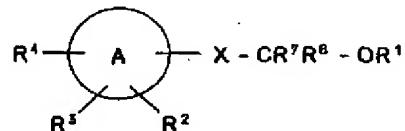
(III) R^1 がアルキルである化合物を、 R^1 が水素である相当する化合物のアルキル化により製造し、

(IV) R^1 がアルカノイルまたはアロイルである化合物を、 R^1 が水素である相当する化合物のアシル化により製造し；または

(V) R^2 、 R^3 、 R^4 の 1 種または数種および R^9 中の置換基がアルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルであるか、 R^9 中の置換基がアリールスルフィニル、アリールスルホニ

ル、ヘテロサイクリルスルフィニルまたはヘテロサイクリルスルホニルであるかまたは Q が $-SO-$ または $-SO_2-$ である化合物を、各々、 R^2 、 R^3 、 R^4 の 1 種または数種および R^9 中の置換基 1 つがアルキルチオ、アリールチオまたはヘテロサイクリルチオであるか、 Q が $-S-$ である、相当する化合物の酸化により製造することを特徴とする、シクロアルキレンの製法。

11. 式：



[式中 X は式 $-C \equiv C-$ を有し、環 A がフェニル、ナフチルまたは複素環式基であり；

R^1 が水素、各々 0 までの炭素原子を有するアルキルまたはアルカノイルまたは 1 0 までの炭素原子を有するアロイルであり；

R^2 、 R^3 および R^4 は同じかまたは異なるていてよく、各々8までの炭素原子を有するハロゲノ、ニトロ、シアノおよびトリフルオロメチル、およびアルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルから選択された電子求引性置換基であるが、環Aがフェニルまたはナフチルである場合、 R^2 、 R^3 および R^4 の少なくとも1つが電子求引性置換基であるという条件で、水素または各々8までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシまたはジアルキルアミノであり；

R^5 および R^6 は同じかまたは異なるていてよく、各々水素、8までの炭素原子を有するハロゲノまたはアルキルであり；

R^7 は8までの炭素原子を有するアルキルまたはハロゲノアルキルであり；

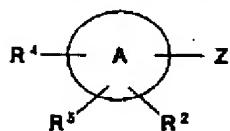
R^8 は式 $-Y-Q-R^9$ を有し、

その際Yは各々8までの炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキレンまたはアルケニレンであり；

23

クリルスルホニル、ヘテロサイクリルオキシイミノおよびヘテロサイクリカルボニル；および双方の炭素原子が R^9 の同じ炭素原子に結合されている、2～4の炭素原子のアルキレンジオキシ

から選択された置換基1種または数種を有する8までの炭素原子を有するアルキルである)の化合物の製法において、式：



(式中A、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記のものを表わし、Zは置換可能な基である)の化合物を式：



(式中 R^1 、 R^7 および R^8 は前記のものを表わす)の化合物と反応させて、その後Xが $-C \equiv C-$ である化合物を、Xが $-CH=CH-$ であ

り；
Qは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ であり；

R^9 はハロゲノ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシイミノ、グアニジノ、ウレアドおよびカルバモイル；

各々8までの炭素原子を有するアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルカルバモイル、アルコキシイミノ、アルカノイル、ハロゲノアルカノイル、アルカノイルアミノおよびアルキルスルホンアミド；

各々12までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ、ジアルキルアミノおよびジアルキルカルバモイル；

各々10までの炭素原子を有するアリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールオキシイミノおよびアロイル；

ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロサイクリルスルフィニル、ヘテロサイ

24

る相当する化合物に還元し；

その後

(i) R^9 がアミノ置換基を有する化合物をアシル化して、 R^9 がアルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノまたはアルキルスルホンアミド置換基を有する、相当する化合物を生じ；

(ii) R^9 がアルカノイルにより置換されているアルキルである化合物を還元して、 R^9 がヒドロキシアルキルである相当する化合物にし；

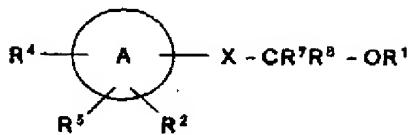
(iii) R^1 がアルキルである化合物を、 R^1 が水素である相当する化合物のアルキル化により製造し、

(iv) R^1 がアルカノイルまたはアロイルである化合物を、 R^1 が水素である相当する化合物のアシル化により製造し；または

(v) R^2 、 R^3 、 R^4 の1種または数種および R^9 中の置換基がアルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルであるか、 R^9 中の置換基がアリールスルフィニル、アリールスルホニ

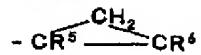
ル、ヘテロサイクリルスルフィニルまたはヘテロサイクリルスルホニルであるかまたはQが-SO-または-SO₂-である化合物を、各A、R²、R³、R⁴の1種または数種およびR⁵中の置換基1つがアルキルテオ、アリールテオまたはヘテロサイクリルテオであるか、Qが-S-である、相当する化合物の酸化により製造することを特徴とする、アルキンの製法。

12. 式：



(式中Xは式-CR⁵=CR⁶-を有し、

-C≡C-または



環Aがフェニル、ナフテルまたは複素環式基であり；

R¹が水素、各々6までの炭素原子を有するア

ルキルまたはアルカノイルまたは10までの炭素原子を有するアロイルであり；

R²、R³およびR⁴は同じかまたは異なるついてよく、各々6までの炭素原子を有するハロゲノ、ニトロ、シアノおよびトリフルオロメチル、およびアルキルテオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルから選択された電子求引性置換基であるか、環Aがフェニルまたはナフテルである場合、R²、R³およびR⁴の少なくとも1つが電子求引性置換基であるという条件で、水素または各々6までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシまたはジアルキルアミノであり；

R⁵およびR⁶は同じかまたは異なるついてよく、各々水素、6までの炭素原子を有するハロゲノまたはアルキルであり；

R⁷は6までの炭素原子を有するアルキルまたはハロゲノアルキルであり；

R⁸は式-Y-Q-R⁹を有し、

その際Yは各々6までの炭素原子を有する直

例

側または分枝鎖アルキレンまたはアルケニレンであり；

Qは-O-、-S-、-SO-または-SO₂-であり；

R⁹はハロゲノ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシイミノ、グアニジノ、ウレアドおよびカルバモイル；

各々6までの炭素原子を有するアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルテオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルカルバモイル、アルコキシイミノ、アルカノイル、ハロゲノアルカノイル、アルカノイルアミノおよびアルキルスルホンアミド；

各々12までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ、ジアルキルアミノおよびジアルキルカルバモイル；

各々10までの炭素原子を有するアリール、アリールオキシ、アリールテオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールオキシイミノおよびアロイル；

四

ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルテオ、ヘテロサイクリルスルフィニル、ヘテロサイクリルスルホニル、ヘテロサイクリルオキシイミノおよびヘテロサイクリルカルボニル；および双方の炭素原子がR⁷の同じ炭素原子に結合されている、2～6の炭素原子のアルキレンジオキシ

から選択された置換基1種または数種を有する、6までの炭素原子を有するアルキルである]の化合物を薬学的に認容性の希釈剤または担体との組合せで含有することを特徴とする、アンドロゲン依存性疾患群の治療用医薬組成物。

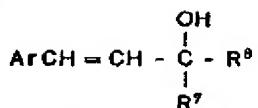
3 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は抗アンドロゲン特性を有する新規アルケン、アルキンまたはシクロアルキレン誘導体、その製法およびこれを含有するアンドロゲン依存性疾患群の治療用医薬組成物に関する。

従来の技術

一般式



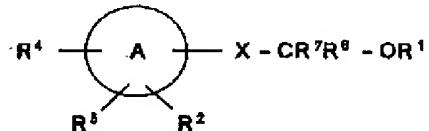
(式中 Ar は電子求引性置換基 1 種または複数を有するフェニル基である) の種々の 4-アリールブト-3-エン-2-オールは種々の目的のために公知である。たとえば植物生長剤または殺真菌剤として、式中 R⁷ が t-ブチルおよび R⁸ がイミダゾール-1-イルメチルまたは 1,2,4-トリアゾール-1-イルメチルであるような化合物がヨーロッパ特許第 40345 号および同第 52424 号明細書および他の関連明細書から公知である。R⁷ および R⁸ が双方ともメチルである場合、Ar が 3-ニトロフェニルである化合物が米国特許第 4139661 号明細書から公知であり、Ar が 4-クロロフェニルである化合物が "シンセシス (synthesis)"、1980 年、第 815~816 ページから公知であり、双方の場合化合物は化学中間体として使

61

号および同第 40932 号明細書および特公昭 52-128329 号公報から公知である。

発明を達成するための手段

本発明により式：



(式中 X は $\text{-CR}^5=\text{CR}^4-$ または $\text{-C}\equiv\text{C}-$ または $\text{-CR}^5\text{CH}_2\text{CR}^6-$)

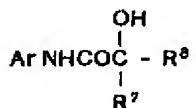
環 A はフェニル、ナフチルまたは複素環式基であり；

R¹ は水素、各々 6 までの炭素原子を有するアルキルまたはアルカノイルまたは 10 までの炭素原子を有するアロイルであり；

R²、R⁵ および R⁶ は同じかまたは異なるついてよく、環 A がフェニルまたはナフチルである場合、R²、R⁵ および R⁶ の少なくとも 1 つが電子

用される。R⁷ がメチル、R⁸ がカルボキシメチルまたはエトキシカルボニルメチルおよび Ar が 4-クロロフェニルである場合、該化合物がコレステロール生合成の阻害剤として、"バイオケミストリー (Biochemistry)" 1964 年、第 3 卷、第 1998 ページ以下参照。IC 記載されている。

一般式：



の種々のアシルアミドは抗アンドロゲンとして公知である。式中 R⁷ および R⁸ が双方ともメチルであり、Ar が 4-ニトロ-3-トリフルオロフェニルである化合物はヒドロキシフルタミド (hydroxy-flutamide) として公知であり、市販の抗アンドロゲンフルタミド (FLUTAMIDE) の活性代謝物質であると考案されている。抗アンドロゲン活性を有する他のアシルアミドはヨーロッパ特許第 2309 号、同第 2892

62

求引性置換基であるという条件で、各々 6 までの炭素原子を有するハロゲノ、ニトロ、シアノおよびトリフルオロメチルおよびアルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルから選択された電子求引性置換基であるか、水素または各々 6 までの炭素原子を有するアルキル、アルコキシまたはジアルキルアミノであり；

R⁵ および R⁶ は同じかまたは異なるついてよく、各々水素または 6 までの炭素原子を有するハロゲノまたはアルキルであり；

R⁷ は各々 6 までの炭素原子を有するアルキルまたはハロゲンアルキルであり；

R⁸ は式 -Y-Q-R^9

(式中 Y は 6 までの炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキレンまたはアルケニレンであり；Q は -O- 、 -S- 、 -SO- または -SO_2- であり；

R⁹ は 6 までの炭素原子のアルキルであり、これはハロゲノ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ヒ

63

—277—

64

ドロキシイミノ、グアニジノ、ウレイドおよびカルバモイル；

各々 6までの炭素原子を有する、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルカルバモイル、アルコキシイミノ、アルカノイル、ハロゲノアルカノイル、アルカノイルアミノおよびアルキルスルホンアミド；

各々 12までの炭素原子を有するアルコキシアルコキシ、ジアルキルアミノおよびジアルキルカルバモイル；

各々 10までの炭素原子を有するアリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルフイニル、アリールスルホニル、アリールオキシイミノおよびアロイル；

ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロサイクリルスルフィニル、ヘテロサイクリルスルホニル、ヘテロサイクリルオキシイミノおよびヘテロサイクリカルボニル；

および 2～4の炭素原子を有するアルキレンジ

四

イクリルチオ、スルフィニル-またはスルホニル-、ヘテロサイクリルオキシイミノまたはヘテロサイクリカルボニル置換基の通したものは、たとえば酸素、硫素および磷素から選択されたヘテロ原子 1個、2または3個を有する5-または6-員の飽和または不飽和複素環であり、該複素環は單環であるか、1つまたは2つのベンゾ環または前記の他の複素環式環に接合し、該複素環は非置換であるか、前記の置換基 R^2 、 R^3 および R^4 を有し、 R^9 中の置換基である場合はまたヒドロキシ、メルカプトまたはアミノ置換基 1種または数種を有してよい。

該複素環が有利にピリジル、キノリルまたはチエニルである場合、環 A は非置換であるか、ハロゲンまたはシアノ置換基 1個または2個またはニトロ置換基 1個を有する。

R^9 がヘテロサイクリルを含有する置換基を有するアルキルである場合、ヘテロサイクリル基は有利にフリル、チエニル、ピリジル、キノリル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾーリル、

オキシ、その際双方の酸素原子は R^9 の同じ炭素原子に接合している；

から選択された置換基 1種または数種を有する)を有する)の化合物が提供される。

X がエチニレンでない、本発明の化合物がオレフィンまたはシクロアルキル結合-X-についての種々の置換基の配置に依存して 2つの幾何異性体形で存在してよく、また本発明の化合物が不齊炭素原子、つまり置換基 R^7 、 R^8 および- OR^1 を有する炭素原子少なくとも 1つを有し、従つてラセミ形および光学活性形で存在できることが見出される。本発明は抗アンドロゲン活性を有する化合物の幾何異性体をラセミ形または光学活性形を包含し、どのようにしてラセミ化合物をその光学活性形に分解するかおよびどのようにしてこれらの形の各々に存在する抗アンドロゲン活性が決定されるかは一般に公知の方法である。

ヘテロサイクリルである場合の環 A の通したものまたは R^9 中のヘテロサイクリル、ヘテロサ

五

イミダゾーリル、トリアゾーリル、ブリニル、1,4-ベンゾジオキサン、ピラゾロピリミジニルまたはアクリジニルであり、これは非置換であるか各々 6までの炭素原子を有するハロゲノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メルカプトおよびアミノおよびアルキルおよびアルコキシから選択された置換基 1種または数種を有する。

アルキルである場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 または R^9 の通したものは、たとえばメチル、エチル、ノープロピル、イソプロピル、ノーブチルまたはノーヘキシルである。

アルカノイルである場合の R^1 の通したものは R^9 がアルカノイルにより置換されたアルキルである場合の R^9 中のアルカノイル置換基の通したものは、たとえばホルミル、アセチルまたはプロピオニルである。

アロイルである場合の R^1 の通したものまたは R^9 がアロイルにより置換されたアルキルである場合の R^9 中のアロイル置換基の通したものは、

たとえばベンゾイル、P-フルオロベンゾイルまたはP-トルオイルである。

ハロゲノである場合の R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 または R^6 の適したものまたは R^7 または R^8 中のハロゲノ置換基の適したものは、たとえばフルオロ、クロロまたはブロモである。

アルコキシである場合の R^2 、 R^3 または R^4 の適したものまたは R^9 がアルコキシによりアルキル置換されている場合の R^9 中のアルコキシ置換基の適したものは、たとえばメトキシまたはエトキシである。

アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルである場合の R^2 、 R^3 または R^4 の適したものまたは R^9 がアルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルによりアルキル置換されている、 R^9 中のアルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルの適したものは、たとえばメチルチオ、エチルチオ、P-ブロピルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、P-ブロ

44

アルアミノ、エチルアミノ、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、メトキシイミノ、クロロアセチルまたはメトキシエトキシである。

R^9 が次のような置換基を有するアルキルである場合、 R^9 中のアリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニルまたはアリールオキシイミノ置換基の適したものは、たとえばフェニル、ナフチル、トルイル、フルオロフェニル、クロロフェニル、メトキシフェニル、ニトロフェニル、メチルチオフェニル、メチルスルホニルフェニル、カルバモイルフェニル、アセトアミドフェニルまたはジメチルアミノフェニル、または相当するフェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、フェノキシイミノまたは置換フェノキシ、フェニルチオフェニルスルフィニル、フェニルスルホニルまたはフェノキシイミノである。

本発明の適した化合物は前記の式を有し、式中 X はトランス-配置で $-CR^8=CR^6-$ であり、

ビルスルフィニル、メチルスルホニル、エチルスルホニルまたはP-ブロビルスルホニルである。

ジアルキルアミノである場合の R^2 、 R^3 または R^4 の適したものまたは R^9 がジアルキルアミノにより置換されているアルキルである場合、 R^9 中のジアルキルアミノ置換基の適したものは、たとえばジメチルアミノまたはジエチルアミノである。

ハロゲノアルキルである場合の R^7 の適したものは、たとえば、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、クロロメチルまたはジクロロメチルである。

R^9 が次のような置換基を有するアルキルである場合、 R^9 中のアルカノイルアミノ、アルキルスルホンアミド、アルキルアミノ、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルコキシイミノ、ハロゲノアルカノイルまたはアルコキシアルコキシ置換基の適したものは、たとえばアセトアミド、メチルスルホンアミド、メ

45

環 A はフェニルであり、 R^2 、 R^3 および R^4 の 1 種または 2 種（同じかまたは異なる）はフルオロ、クロロ、シアノ、トリフルオロメチルまたはニトロであり、他の R^2 、 R^3 および R^4 は水素であり、 R^1 、 R^5 および R^6 は全て水素であり、 R^7 はトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、クロロメチルまたはジクロロメチルであり；

Q は $-S$ 、 $-SO-$ または $-SO_2$ であり、 Y は $-CH_2-$ および R^7 は今までの炭素原子を有する直鎖アルキルであり、これはクロロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メトキシ、エトキシ、メチルチオ、メチルスルホニル、アセチル、アセトアミド、ウレイド、ジメチルアミノ、ジメチルカルバモイル、フェニル、フルオロフェニル、メチルチオフェニル、メチルスルホニルフェニル、ナフチル、メトキシフェノキシ、フェニルチオ、メチルチオフェニルチオ、メチルスルホニルフェニルチオ、ベンゾイル、チノイル、フリル、ビリジル、ピラジニル、メ

46

47

テルチアゾーリルおよび1,4-ベンゾジオキサン二重結合から選択された置換基1種または2種を有するか；このような置換基1種およびまた、末端炭素原子に3つのフッ素置換基を有するか；エチレンジオキシまたはトリメチレン1,3-ジオキシ-置換基を有するか；末端炭素原子に3つのフッ素置換基を有する。

本発明の珠に適した化合物は、環Aが3,4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-シアノフェニル、4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニルまたは4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニルおよびR⁷がトリフルオロメチルである、前記の最終段で定義されたようなものである。

本発明の固有の化合物は以下で例に記載されている。

これらの中で、抗アンドロゲン活性の高いレベルの能力により適した化合物は次のものである：

1-(3-メトキシプロピルテオ)、1-

43

ル)プロピルテオ)、1-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピルテオ)、1-(3-p-フルオロフェニル-3-ヒドロキシプロピルテオ)、1-(3-ヒドロキシ-3-p-メチルテオフェニルプロピルテオ)、1-(3-ヒドロキシ-3-p-メトキシフェニルプロピルテオ)および1-(3-ヒドロキシ-3-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2-トリフルオロメチルアトトランス-3-エン-2-オール；

1-(2-カルバモイルエチルテオ)、1-(p-メチル-スルホニルベンジルテオ)および1-(3-メトキシプロピルテオ)-4-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-2-トリフルオロメチルアトトランス-3-エン-2-オール；および

1-(3-メチルスルホニルプロピルスルホニル)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-トリフルオロメチルアトトランス-3-

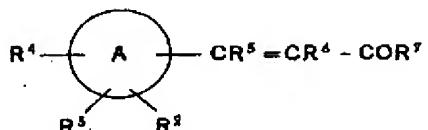
(3-ヒドロキシプロピルテオ)、1-(2-ヒドロキシプロピルテオ)、1-(3,3-(トリメチレン-1,3-ジオキシ)プロピルテオ)、1-(2-フルオロメチルテオ)、1-(3-オキソプロピルテオ)、1-(3,3-エチレンジオキシプロピルテオ)、1-(3-ヒドロキシプロピルテオ)、1-(2,3-ジヒドロキシプロピルテオ)、1-(3-ジメトキシプロピルテオ)、1-ベンジルテオ、1-(3-フェニルプロピルテオ)、1-(3-p-フルオロベンジルテオ)、1-(3-p-メトキシフェニルプロピルテオ)、1-(2-カルバモイルエチルテオ)、1-(2-N,N-ジメチルカルバモイル-エチルテオ)、1-(ピリド-3-イルメチルテオ)、1-(2-メチルテアゾール-4-イルメチルテオ)、1-(3-フェノキシプロピルテオ)、1-(4-オキソ-4-フェニルプロピルテオ)、1-(4-オキソ-4-(チエン-2-イ

44

エン-2-オール。

本発明の化合物は化学的に類似の化合物の製造のために適した公知の化学的方法により製造してよい。

R¹がヒドロキシであり、Xが-CR⁵=CR⁶-である、本発明のアルケンの1製法は、式：



[式中A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶およびR⁷は前記のものを表わす]の化合物を式R⁸-M、式中R⁸は前記のものを表わし、Mは金属の基を表わす、の有機金属化合物と反応させることから成る。

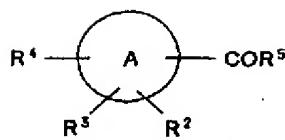
Mはたとえばリチウムであつてよく、反応は有利に不活性希釈剤または溶剤、たとえばテトラヒドロフラン中、波圧で、たとえば-70°C~-60°Cで行なう。

前記反応の出発物質は、式：

43

-280-

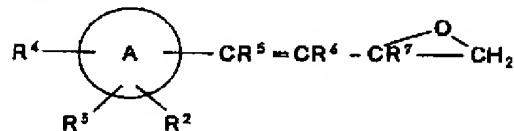
44



〔式中 A, R², R³, R⁴ および R⁵ は前記のものを表わす〕のアルデヒドまたはケトンを、式：
R⁶CH₂COR⁷ または (Ph)₃P=CR⁶COR⁷ または (EtO)₂POCHR⁶C-R⁷

〔式中 R⁶ および R⁷ は前記のものを表わす〕の化合物と反応させることにより得られる。

R¹ がヒドロキシ、X が -CR⁵=CR⁶- および Y が -CH₂- である本発明のアルケンの製造のための二者選一的方法は、式：

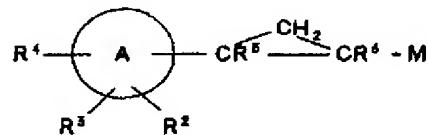


〔式中 A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ および R⁷ は前記のものを表わす〕のエポキシドを式 R⁷-Q-H、式中 R⁹ および Q は前記のものを表わす、の化合

(1)

の化合物（その製法は前述されている）を、塩基、たとえばブチルリチウムまたは、相転移条件下にアルカリ金属水酸化物の存在で、トリメチルスルホキソニウムヨードと反応させることにより得られる。

X が -CR⁵-CH₂-CHR⁶ である、本発明のシクロアルキレン誘導体の製法は、式：

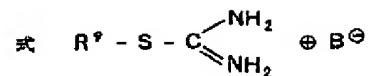


〔式中 A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ および M は前記のものを表わす〕の化合物を、式 R⁷COR⁸ (式中 R⁷ および R⁸ は前記のものを表わす) の化合物と反応させることから成る。

この反応は低い温度で、不活性希釈剤または溶剤中で行なつてよい。M は有利にリチウムである。

式中 X が -C≡C- である、本発明のアルキン

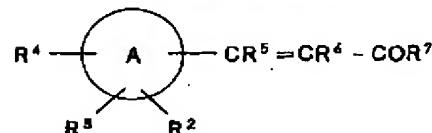
物または Q が -S- である場合、



〔式中 B- は陰イオン、たとえばクロリド、プロミドまたはトシレートイオンである〕の化合物と反応させることにより得られる。

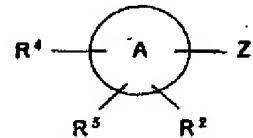
前記の反応は、Q が -S- であるか、-H 原子がさもなければ反応性である、本発明のアルケンの製造のために殊に好適である。反応は有利に室温で不活性希釈剤または溶剤、たとえばテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル中、またはイソオクタノニウム塩が使用される場合、テトラヒドロフラン中、水性塩基、たとえば水酸化ナトリウム溶液の存在で行なう。

エポキシド出発物質は式：



(2)

の製法は、式：



〔式中 A, R¹, R², R⁵ および R⁶ は前記のものを表わし、Z は置換可能な基である〕の化合物を、式 HC≡C-CR⁷R⁸OR¹

〔式中 R¹, R⁷ および R⁸ は前記のものを表わす〕の化合物と反応させることから成る。

Z の適したものは、たとえばヨード基である。X が -C≡C- である本発明の化合物は X が -CH=CH- である、本発明の相当する化合物に還元されてよい。還元の通常の形が選択されてよく、そこで シス-あるいは トランス-アルケンが得られる。

R⁹ が異なるものを表わす、本発明の化合物の種々の転換が可能である。このようにして、たとえば

(I) R⁹ がアミノ置換基を有する化合物をアシル

化して、R⁹がアルカノイルアミノ、アルコキシカルボニルアミノまたはアルキルスルホンアミド置換基を有する相当する化合物を得る；

(ii) R⁹がアルカノイルにより置換されているアルキルである化合物は、R⁹がヒドロキシアルキルである、相当する化合物に還元されてよい。

R¹がアルキルである本発明の化合物は、R¹が水素である、相当する化合物のアルキル化により製造してよい。

R¹がアルカノイルまたはアロイルである本発明の化合物は、R¹が水素である、相当する化合物のアシル化により製造されてよい。

R²、R³、R⁴の1種または数種およびR⁹中の置換基1つがアルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルであるか、R⁹中の置換基1つがアリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヘテロサイクリカルスルフィニルまたはヘテロサイクリカルスルホニルであるか、Qが-SO-または-SO₂-である本発明の化合物は、各々、R²、R³、R⁴の1種または数種およびR⁹中の置換基

50

椎動物における、悪性または良性の前立腺疾患またはにきび、多毛性早熟症または脂漏のような、アンドロゲン依存性疾患群の治療で使用されてよい。それはまた家畜での排卵の改良のためにも使用される。

ラットで抗アンドロゲン活性を示す、本発明の化合物の配量で、毒性の徵候は見られない。

本発明の化合物は、薬学的に認容性の希釈剤または担体との組合せで化合物を含む、医薬または獸医学的組成物の形で温血動物に投与されてよい。

組成物は、錠剤、カプセル、水性または油性溶液または懸濁液またはエマルジョンとして、経口適用のために適した形であつてよい。それは腸管外投与のために適した散菌溶液または懸濁液の形または外用施薬のための軟膏またはローションの形または坐薬の形であつてよい。

組成物はその上に、抗エストロゲン、たとえばタモキシフエン、アロマターゼ阻害剤、たとえばテストラクトンまたはアミノグルテミド；

がアルキルチオ、アリールチオまたはヘテロサイクリルチオであるか、Qが-S-である、相当する化合物の酸化により製造する。使用される酸化剤および条件は、スルフィニルまたはスルホニル化合物が得られるかどうかにより決定される。このようにして、メタノール溶液中、過ヨウ素酸ナトリウムを用いる、室温でまたは室温より下の温度での酸化は一般に、チオ化合物を相当するスルフィニル化合物に転換し；および酢酸溶液中過酸化水素を用いるか、水溶液中過硫酸塩を用いる、室温でまたは室温より上の温度での酸化は一般にチオ化合物を相当するスルホニル化合物に転換するが、とはいえたこの反応は時々スルフィニル段階で中止する。

前述のように、本発明の化合物は、テストステロンプロピオネートで同時に処理された場合、去勢された雄のラットの精のうの重量を減少する能力により示されるような抗アンドロゲン特性を有する。

本発明の化合物は従つて、ヒトを含む温血脊

51

プロゲスチン、たとえばメドロキシプロゲステロンアセテート；オナドトロフィン分泌阻害剤、たとえばダナゾール；LH-RH類似体、たとえばオセレリン；細胞障害性剤、たとえばシクロホスフアミド；抗生物質、たとえばペニシリンまたはオキシテトラサイクリン；および抗炎症剤、たとえば、殊に外用のためのフルオシノロンアセトニドから選択された薬剤1種または数種を含有してよい。

本発明の化合物は通常体重gに対し0.1mg～1.25mgの配量で温血動物に投与される。

本発明を次の実施例につき詳述するが、これに限定されるものではない。

実施例

例1

テトラヒドロフラン(5mL)中の4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2-エポキシ-2-トリフルオロメチルブロト-トランス-3-エン(0.3g)の溶液をテトラヒドロフラン(2.5mL)中の2-メチルチオエタンチオール(0.2g)および水素化ナトリウム(0.08g)の鉛油中の50%水溶液)の攪拌混合物に滴加し、混合物を室温で1.5時間攪拌し、その後水に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に蒸発乾涸した。残渣をシリカゲルカラム上、溶離剤として石油エーテル(沸点60~80°C)および塩化メチレンの3:2v/v混合物を用いるクロマトグラフィーにより精製した。このようにして油状物として4-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-メチルチオエチル]チオ]-2-トリフルオロメチルブロト-トランス-3-エン-

59

ル)ブロト-トランス-3-エン-2-オン、融点81°Cが得られた。

ローブチル-リチウム(1.16mL、ヘキサン中の1.0モル溶液)を、-10°Cに冷却されたテトラヒドロフラン(200mL)中のトリメチルスルホキソニウムヨード(4.1g)の攪拌懸濁液に添加し、混合物をこの温度で2時間攪拌し、その後テトラヒドロフラン(100mL)中の4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロブロト-トランス-3-エン-2-オン(2.0g)の攪拌溶液に添加した。混合物を90分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液(7.5mL)を添加し、混合物を水および酢酸エチルに分配した。層を分離し、水性層を酢酸エチルで抽出し、結合された酢酸エチル溶液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に蒸発乾涸した。残渣をシリカゲルカラム上、溶離剤として石油エーテル(沸点60~80°C)および塩化メチレンの4:1v/v混合物を用いるクロマ-

ト-オールが得られた。融点64°C。

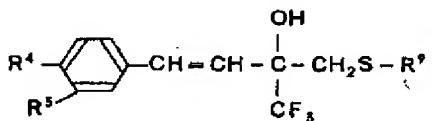
出発物質として使用されるエポキシブテンは次のようにして得られた:

エタノール(50mL)中の3,4-ジクロロベンズアルデヒド(1.0g)の溶液およびその後1,1,1-トリフルオロアセトン(6.5mL)の溶液をエタノール(100mL)中の新たに粉砕された水酸化リチウム-水和物(1.0g)の攪拌懸濁液に連続的に添加し、トリフルオロアセトンを反応混合物の表面下への注入により添加し、混合物を1時間攪拌し、その後水(600mL)に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を水性2N-塩化水素酸およびその後飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に蒸発乾涸した。残渣をシリカゲルカラム上、溶離剤として石油エーテル(沸点60~80°C)および塩化メチレンの7:3v/v混合物を用いるクロマトグラフィーにより精製した。このようにして1,1,1-トリフルオロ-4-(3,4-ジクロロフェニル)ブロト-トランス-3-エン-

60

トグラフィーにより精製した。このようにして油状物として4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2-エポキシ-2-トリフルオロメチルブロト-トランス-3-エンが得られた。

前記の方法を、適したチオールおよび前記のようにまたはアンゲパンテ ヒエミー(Ange-wandte Chemie)(International Edition)、1973年、第12巻、第845ページに記載された一般的方法により、適したブテノンから製造された、適したエポキシドを用いて繰り返した。このようにして次表の化合物が得られた:



R ⁵	R ⁴	R ⁷	融点(℃)	注
α	α	CH ₂ CHOHCH ₂ OH	(油状物)	
CF ₃	CN	CH ₂ CHOHCH ₂ OH	(油状物)	1
α	α	(CH ₂) ₂ CHOHCH ₃	(油状物)	
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ CHOHCH ₃	(油状物)	1
α	α	(CH ₂) ₂ OH	112-113	
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ OH	(油状物)	1
α	α	CH ₂ CHOHCF ₃	(油状物)	
CF ₃	CN	CH ₂ CHOHCF ₃	(油状物)	1
α	α	CH ₂ CHOHCH ₃	(油状物)	
CF ₃	CN	CH ₂ CHOHCH ₃	(油状物)	1
CF ₃	CN		(油状物)	1
α	α		(油状物)	
CF ₃	CN		(油状物)	1
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ COCH ₃	(油状物)	1
α	α	(CH ₂) ₂ COCH ₃	(油状物)	
α	α	(CH ₂) ₂ CONH ₂	76	
α	CN	(CH ₂) ₂ CONH ₂	(油状物)	1
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ CONH ₂	(油状物)	1
α	CN	(CH ₂) ₂ OCH ₃	54-55	1
α	α	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	(油状物)	
α	CN	(CH ₂) ₂ SHC ₃	(油状物)	1
α	α	(CH ₂) ₂ SCH ₃	(油状物)	
α	CN	(CH ₂) ₂ SCH ₃	(油状物)	1
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ SCH ₃	(油状物)	1
α	CN	(CH ₂) ₂ NHCOCH ₃	(油状物)	1
α	α	(CH ₂) ₂ NHCONH ₂	118-130	
α	α	CH ₂ C ₆ H ₅	(油状物)	

R ³	R ⁴	R ⁷	融点(℃)	注
CF ₃	CN	CH ₂ C ₆ H ₅	80-84	
α	α	(CH ₂) ₂ -4-フルオロフェニル	(油状物)	
α	α	CH ₂ -1-ナフチル	(油状物)	
α	α	CH ₂ -2-フリル	(油状物)	
CF ₃	CN	CH ₂ -2-フリル	(油状物)	1
α	α	(CH ₂) ₂ NH ₂	137-138	
α	α	(CH ₂) ₂ -2-ピラジニル	(油状物)	
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ -2-ピラジニル	(油状物)	1
CF ₃	CN	(CH ₂) ₃ O-4-メトキシフェニル	(油状物)	1
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ CON(CH ₃) ₂	(油状物)	1
CF ₃	CN	(CH ₂) ₃ CON(CH ₃) ₂	(油状物)	1
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	58-60	1
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ -4-メチルフェニル	(油状物)	1
CF ₃	CN	CH ₂ -2-ピリジル	(油状物)	1
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ -2-ピリジル	(油状物)	1
CF ₃	CN	CH ₂ -(1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)	(油状物)	1
CF ₃	CN	CH ₂ CHOHC ₆ H ₅	(油状物)	1
CF ₃	CN	CH ₂ CHOH-4-メチルスルホニルフェニル	(油状物)	1
CF ₃	CN	CH ₂ CHOH-3-ピリジル	(油状物)	1
CF ₃	CN	4-フルオロフェニル (CH ₂)C(=O)O-C(=O)O-	(油状物)	1
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ CO-4-フルオロフェニル	(油状物)	2

注1 プテノン出発物質は、テトラヒドロンレタース (Tetrahedron Letters) (1983年) 第4228ページに記載された方法により、適したアルデヒドのジエチル3,3,3-トリフルオロ-2-メチルイミノプロピルホスホネートとの反応により得られた。4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロブト-3-エン-2-オンは119~121°Cの融点を有し、4-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1,1,1-トリフルオロブト-3-エン-2-オンは102~104°Cの融点を有する。

注2 前記の化合物の酸加水分解により製造。
例2

水(0.5ml)中の水酸化ナトリウム(0.06g)の溶液を、アルゴン雰囲気下に室温で保たれた、テトラヒドロフラン中の3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピルイソオウロニウムクロリド(0.18g)の搅拌懸濁液に添加し、混合物を15分間搅拌した。テトラヒドロフラン

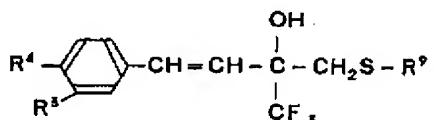
(2ml)中の4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-エポキシ-2-トリフルオロメチルブト-3-エン(0.205g)の溶液を添加し、混合物を室温で20時間搅拌し、酢酸エチル(20ml)で希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液(1.5ml)で洗浄した。有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾涸し、残渣をシリカゲル(Merck 9385)カラム上、溶離剤として石油エーテル(沸点60~80°C)および酢酸エチル2:1v/v混合物を用いるフラッショクロマトグラフィーにより精製した。このようにして油状物として、4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)チオ-2-トリフルオロメチルブト-3-エン-2-オールが得られた。

前記の方法を出発物質として適した塩化イソチオウロニウム(または表中、*では臭化イソチオウロニウムまたは**ではイソチオウロニウ

61

62

ムトシレート)および適したエポキシドを用いて繰り返し、このようにして次表の化合物が得られた：



R ³	R ⁴	R ⁹	融点(℃)
α	α	(CH ₂) ₅ CF ₅	(油状物)
α	CN	(CH ₂) ₅ CF ₅	(油状物)
α	α	(CH ₂) ₂ OCH ₃	(油状物)
α	α	(CH ₂) ₃ OCH ₃	(油状物)
CF ₃	F	(CH ₂) ₃ OCH ₃	(油状物)
α	CN	(CH ₂) ₃ OCH ₃	(油状物)
CF ₃	CN	(CH ₂) ₃ OCH ₃	(油状物)
α	CN	(CH ₂) ₄ OCH ₃	(油状物)
α	CN	(CH ₂) ₅ OC ₂ H ₅	(油状物)
CF ₃	CN	(CH ₂) ₅ OC ₂ H ₅	(油状物)
α	α	(CH ₂) ₂ CN	(油状物)
α	α	(CH ₂) ₅ CN	(油状物)
CF ₃	CN	(CH ₂) ₅ C ₆ H ₅	(油状物)*
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ -3-メチルチオフエニル	(油状物)
CF ₃	CN	CH ₂ -3-メチルスルホニルフエニル	(油状物)
CF ₃	CN	CH ₂ -4-メチルスルホニルフエニル	(油状物)
CF ₃	CN	CH ₂ -4-フルオロフエニル	(油状物)
CF ₃	CN	CH ₂ -3-ビリジル	(油状物)
CF ₃	CN	CH ₂ -4-ビリジル	133-134
CF ₃	CN	CH ₂ -{(2-メチルチアゾール-4-イル)}	(油状物)
CF ₃	CN	CH ₂ CH(OCH ₃)CH ₂ OCH ₃	(油状物)**
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ CHOH-4-フルオロフエニル	82-86
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ O-4-メチルスルホニルフエニル	(油状物)*
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ SC ₆ H ₅	59-62
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ S-3-メチルスルホニルフエニル	(油状物)
CF ₃	CN	(CH ₂) ₅ SC ₆ H ₅	(油状物)

例 3

2 N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.75 ml) をアルゴン雰囲気下に室温で保たれた、テトラヒドロフラン中の3-ヒドロキシ-3-o-メトキシフェニルプロピルイソチオウロニウムプロミド (0.236 g) および4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-エボキシ-2-トリフルオロメチルナトトランス-3-エン (0.205 g) の搅拌懸濁液に添加し、混合物を室温で20時間搅拌し、その後飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 ml) に注いだ。混合物をジエチルエーテル (各々 25 ml) で3回抽出し、結合した抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (25 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固した。

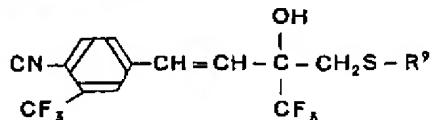
混合物をシリカゲル (Merck 9385) カラム上、溶離剤として塩化メチレンおよび酢酸エチルの 40 : 1 v/v 混合物を用いるフラッショクロマトグラフィーにより精製した。このようにして油状物として、 α - α -シアノ-3-

63

R^9	融点(℃)
$(CH_2)_3OH$	(油状物)
$(CH_2)_3COCH_3$	(油状物)*
$(CH_2)_3COC_6H_5$	67-70
$(CH_2)_3CO-2-\text{チエニル}$	(油状物)*
$CH_2-3-\text{フルオロフェニル}$	85-86
$(CH_2)_3-4-\text{メチルオフエニル}$	(油状物)*
$(CH_2)_3-4-\text{メチルスルホニルフェニル}$	(油状物)*
$(CH_2)_3-4-\text{メトキシフェニル}$	(油状物)
$(CH_2)_4C_6H_5$	66-69
$(CH_2)_2OC_6H_5$	63-65
$(CH_2)_5OC_6H_5$	63-65
$(CH_2)_5O-4-\text{メチルオフエニル}$	(油状物)*
$(CH_2)_2CHOH-4-\text{メチルオフエニル}$	(油状物)
$(CH_2)_2CHOH-4-\text{メチルスルホニルフェニル}$	(油状物)
$(CH_2)_5CHOHC_6H_5$	(油状物)
$CH_2CH=CHC_6H_5$ (トランス-)	130-132

トリフルオロメチルフェニル) - 1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - p - メトキシフェニル - プロピル) テオ - 2 - トリフルオロメチルナト - トラン - 3 - エン - 2 - オールが得られた。

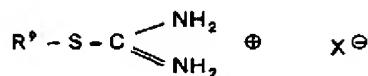
前記の方法を出発物質として適した臭化イソチオウロニウム（または表中*では塩化イソチオウロニウム）および適したエポキシドを用いて繰り返し、このようにして次表に記載された化合物が得られた。



60

また同様の方法により、出発物質として 4-メチルスルホニルベンジルイソチオクロニウムプロミドを用いて、4-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1-(4-メチルスルホニルベンジル)チオ-2-トリフルオロメチルブロト-トランス-3-エン-2-オールが得られた。

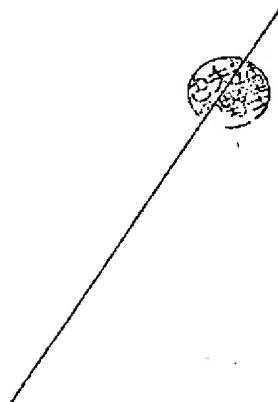
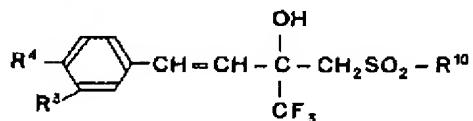
例2および3で出発物質として使用されるイソチオウロニウム塩は、チオ尿素および適したハロゲン化アルキルまたはアルキルトシレートから常法により製造された。これらは新規であり、次表に挙げられた融点により特徴づけられる：



R ⁹	X ⁰	融点(℃)
(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	Br	118-119
CH ₂ -3-メチルスルホニルフルエニル	Cl	109-202
CH ₂ -(2-メチルチアフル-4-イノ)	Cl	168-170
CH ₂ CH(OCH ₃)CH ₂ OCH ₃	トシレート	105-106
(CH ₂) ₂ O-4-メチルスルホニルフルエニル	Br	165-167
(CH ₂) ₃ COCH ₃	Cl	139-142
(CH ₂) ₃ CO-2-チエニル	Cl	112-114
(CH ₂) ₃ -4-メチルチオフルエニル	Cl	118-121
(CH ₂) ₃ -4-メチルスルホニルフルエニル	Cl	161-166
(CH ₂) ₃ O-4-メチルチオフルエニル	Cl	123-126
(CH ₂) ₂ CHOH-4-メチルチオフルエニル	Br	188

69

れた適したチオ化合物を用いて、前記方法を繰り返し、このようにして次表に挙げられたような化合物が得られた。



例 4

水(10 ml)中のペルオキシ-硫酸カリウム(1.0 g)の溶液をメタノール(10 ml)中の4-(3,4-ジクロロフルエニル)-1-[(2-メチルチオエチル)チオ]-2-トリフルオロメチルオトトランス-3-エン-2-オール(例1; 0.1 g)の搅拌溶液に添加し、混合物を室温で1.6時間搅拌し、水(20 ml)で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に蒸発乾涸し、残渣をシリカゲルカラム上溶離剤として石油エーテル(沸点60~80℃)および酢酸エチルの1:1 v/v 混合物を用いるクロマトグラフィーにより精製した。このようにして4-(3,4-ジクロロフルエニル)-1-[(2-メチル-スルホニルフルエニル)スルホニル]-2-トリフルオロメチルオトトランス-3-エン-2-オールが得られた。融点187℃。

出発物質として前記例1または例3に記載さ

70

R ³	R ⁴	R ¹⁰	融点(℃)
Cl	Cl	(CH ₂) ₂ OCH ₃	(油状物)
Cl	Cl	(CH ₂) ₃ OCH ₃	(油状物)
CF ₃	CN	(CH ₂) ₃ OCH ₃	(油状物)
Cl	CN	(CH ₂) ₃ SO ₂ CH ₃	130
Cl	CN	(CH ₂) ₃ SO ₂ CH ₃	90d
CF ₃	CN	(CH ₂) ₃ SO ₂ CH ₃	140
Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	(油状物)
Cl	Cl	(CH ₂) ₂ -4-フルオロフルエニル	(油状物)
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ -4-メチルスルホニルフルエニル	(油状物)
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ SO ₂ C ₆ H ₅	165-165
CF ₃	CN	(CH ₂) ₂ SO ₂ -3-メチル-スルホニルフルエニル	72-74

71

—289—

72

例 5

ローブチルーリチウム (1.2 ml、ヘキサン中の1.6モル溶液) を-78℃でアルゴン雰囲気下に保たれた、テトラヒドロフラン (100 ml) 中の (2-メトキシエトキシ) メトキシメチル-トリ-ローブチルスタンナン [0.734 g、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル サイエンティー (Journal of the American Chemical Society) 1978年、100、1483に記載されたのと同様の方法により製造] の搅拌溶液に滴加した。混合物を-78℃で15分間搅拌し、テトラヒドロフラン (10 ml) 中の 1-(3,4-ジクロロフェニル)-4,4,4-トリフルオロブト-1-エン-3-オシン (0.444 g) の溶液を滴加し、混合物を-78℃で2時間搅拌した。水 (1 ml) を添加し、混合物が室温に加温するのを許し、ジエチルエーテル (20 ml) を添加した。混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固した。残渣をシリカゲル

(Merck 9385) カラム上、溶離剤として酢酸エチルおよび石油エーテルの1:1 v/v 混合物 (沸点60~80℃) を用いてフラッショニクロマトグラフィーにより精製した。このようにして油状物として 1-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(2-メトキシエトキシ)-メトキシ-3-トリフルオロメチルブト-1-エン-3-オールが得られた。

代理人弁理士 矢野敏雄

第1頁の続き

⑤Int, Cl. ⁴	識別記号	府内整理番号
A 61 K	31/135	
	31/165	7330-4C
	31/275	7330-4C
	31/33	7330-4C
	31/34	
	31/44	
	31/495	
C 07 C	43/17	7419-4H
	43/178	7419-4H
	49/163	7188-4H
	49/175	7188-4H
	69/025	6556-4H
	69/767	7055-4H
	79/16	6785-4H
	93/04	7162-4H
	103/175	8519-4H
	103/32	8519-4H
	121/34	7451-4H
	121/75	7451-4H
	127/15	6785-4H
	129/08	6785-4H
	143/72	7188-4H
	147/02	7188-4H
	147/06	7188-4H
	147/14	7188-4H
	149/273	7188-4H
	149/36	7188-4H
C 07 D	213/32	7138-4C
	213/34	7138-4C
	241/12	7166-4C
	307/38	6640-4C
	317/18	7822-4C
	319/08	7822-4C
	333/18	7822-4C